

KAJETAN JUSZCZAK^{1, 2}, PIOTR J. THOR¹

ZASTOSOWANIE KAPSAICYNY I LIDOKAINY W ZABURZENIACH CZYNNOŚCIOWYCH PĘCHERZA MOCZOWEGO

Abstract: *Capsaicin and lidocaine usage in functional disorders of urinary bladder*

Most of the drugs in the treatment of functional disorders of the urinary bladder has a peripheral effect. Their work consists mainly in reducing detrusor contractility of the bladder, or effects on the afferent innervation. Anticholinergics are the first drugs of choice. An alternative pharmacological treatment is to eliminate the overactivity by acting on the bladder afferent innervation, while not inhibiting its contractility. One option is to modulate the pharmacological activity of sensory mechanisms governing the functioning of the bladder via the vanilloid receptor (TRPV1) and ancyrin (TRPA1).

Intravesical treatment with capsaicin or lidocaine only partially reduces bladder sensation. Furthermore, clinical use of lidocaine in the treatment of overactive bladder (OAB) is reduced to intravesical supply before capsaicin instillation to reduce the symptoms associated with initial phase of C-fibres sensitization.

This paper presents the current state of knowledge regarding the use of capsaicin and lidocaine in functional disorders of the urinary bladder, as well as discusses the impact of these substances on afferent C-fibres and the activity of the urinary bladder.

Based on previous studies intravesical capsaicin and lidocaine therapy is one of the alternative treatment options in selected patients with functional disorders of the urinary bladder (in particular OAB) in addition to standard anticholinergics therapy or the newer generation of therapies using botulinum toxin.

Key words: capsaicin, lidocaine, urinary bladder, afferent C-fibres

Słowa kluczowe: kapsaicyna, lidokaina, pęcherz moczowy, aferentne włókna C

Wyniki dotychczasowych badań nad doświadczalnym nadaktywnym pęcherzem moczowym (OAB — *Overactive Bladder*) oraz nadaktywnością wypieracza (DO — *Detrusor Overactivity*) wskazują na dwa „wiodące” mechanizmy w patogeniezie OAB i DO. Pierwszy mechanizm stanowi wzmożony rdzeniowy odruch mikcji spowodowany sensytyzacją aferentnych włókien nerwowych grupy C.

Drugi jest wynikiem tzw. lokalnej „efektorowej” czynności włókien grupy C prowadzącej do rozwoju zapalenia neurogennego, polegającego m.in. na aktywacji szeregu komórek zapalnych za pośrednictwem uwolnionych neurotransmiterów z ich zakończeń [1–3]. Christensen i wsp. [4] oraz Saban i wsp. [5] opisali występowanie dużej liczby mastocytów w ścisłym sąsiedztwie peptydergicznych, bezzmielinowych włókien nerwowych grupy C, wydzielających substancję P (SP — *Substance P*), peptyd kodowany genem kalcytoniny (CGRP — *Calcitonin Gene Related Peptide*) oraz w mniejszym stopniu wazoaktywny peptyd jelitowy (VIP — *Vasoactive Intestinal Peptide*).

Terapia dopęcherzowa przy użyciu kapsaicyny bądź lidokainy tylko częściowo zmniejsza dolegliwości pęcherzowe [6, 7]. Obserwacje te sugerują obecność dwóch rodzajów włókien aferentnych grupy C: kapsaicyno-wrażliwych i kapsaicyno-opornych w ścianie pęcherza moczowego. Kliniczne zastosowanie lidokainy w terapii OAB sprowadza się do instylacji dopęcherzowej bezpośrednio przed podażą kapsaicyny w celu zmniejszenia dolegliwości pęcherzowych związanych ze wstępną fazą sensytyzacji włókien grupy C przez kapsaicynę.

KAPSAICYNA A CZYNNOŚĆ WŁÓKIEŃ GRUPY C I AKTYWNOŚĆ PĘCHERZA MOCZOWEGO

Kapsaicyna, pierwotnie uzyskiwana z pieprzu i ostrej papryki rodzaju *Capsicum annuum* (odpowiedzialna za ostry smak tych przypraw), obecnie jest otrzymywana także za pomocą syntezy chemicznej. Jej właściwości przeciwbólowe były znane i wykorzystywane już przez Inków w XII wieku. Po raz pierwszy została wyizolowana z owocu papryki czerwonej w 1846 roku, a w 1930 roku dokonano jej sztucznej syntezy na drodze chemicznej. Wykazanie istnienia tzw. aferentnych, kapsaicyno-reaktywnych włókien nerwowych grupy C odpowiedzialnych za reorganizację odruchu mikcji po urazie rdzenia kręgowego rozpoczęło erę neurotoksyn w leczeniu zachowawczym zaburzeń czynnościowych dolnych dróg moczowych, w szczególności OAB. To odkrycie umożliwiło zastosowanie neurotoksyny selektywnej wobec włókien grupy C, tj. kapsaicyny. Pierwsze doniesienie o dopęcherzowym zastosowaniu kapsaicyny w przypadku OAB zostało opublikowane w 1989 roku [8]. Trzy lata później Fowler i wsp. [9] potwierdzili jej korzystne działanie u chorych z OAB. Dalsze badania doświadczalne na zwierzętach doprowadziły do odkrycia receptora waniloidowego TRPV1 (*Transient Receptor Potential ion channel of the Vanilloid type 1*). Okazało się, że kapsaicyna działając agonistycznie za pośrednictwem receptora TRPV1 początkowo powoduje pobudzenie aferentnych włókien grupy C, a następnie prowadzi do neurolizy i porażenia transmisji czuciowej w zakresie tych włókien [10, 11]. W fazie pobudzenia dochodzi do nagłego, masowego wydzielania neuropeptydów z zakończeń nerwowych, co indukuje ból, wzrost przepływu krwi i przepuszc-

czalności naczyniowej, wzrost aktywności wydzielniczej oraz obrzęk otaczających tkanek. Tę kaskadę szeregu następujących po sobie procesów, wywołaną nadmiernym „wyrzutem” neuropeptydów z zakończeń nerwowych, określa się mianem zapalenia neurogennego. Faza pobudzenia spowodowana podażą kapsaicyny oczywiście prowadzi do nasilenia dolegliwości pęcherzowych (parć naglących) oraz wzmacnia czucie bólu. To spowodowało poszukiwanie innej neurotoksyny, niemającej działania pobudzającego. Wykryta resiniferotoksyna (RTX — *Resiniferotoxin*), działająca także za pośrednictwem receptorów TRPV1 wywołuje jedynie porażenie neuronów i dodatkowo prowadzi do zmiany fenotypu komórek nerwowych (tzw. zjawiska plastyczności neuronalnej — zdolności adaptacyjnej unerwienia do zmian struktury anatomicznej i histologicznej unerwionych przez nie narządów). Dzięki tym właściwościom resiniferotoksyna znalazła szersze niż kapsaicyna zastosowanie, m.in. w leczeniu neurogennej i nieneurogennej nadreaktywności wypieracza oraz śródmiąższowego zapalenia pęcherza moczowego. Efektywność resiniferotoksyny została potwierdzona w wielu badaniach klinicznych i waha się w granicach 45–66% w zależności od rodzaju schorzenia [6, 12]. Dopęcherzowa instylacja agonistów receptorów TRPV1 (kapsaicyny, resiniferotoksyny) nasila aktywność skurczową mięśniówki gładkiej pęcherza moczowego i prowadzi do rozwoju zapalenia neurogennego w obrębie jego ścian [13, 14]. Najstarsza powszechnie akceptowana hipoteza tego zjawiska zakłada bezpośrednią aktywację kapsaicyno-wrażliwych aferentnych włókien nerwowych grupy C w warstwie podśluzówkowej (za pośrednictwem receptorów TRPV1), co prowadzi do uwalniania substancji P, co z kolei prowadzi do sensytyzacji komórek mięśniowych, a to do wzrostu jej kurczliwości [15]. Późniejsze badania prowadzone na zwierzętach przez Fergusona i wsp. [16] oraz Birdera i wsp. [17] wykazały obecność dodatkowych receptorów TRPV1 w urotelium, których aktywacja prowadzi do uwalniania adenosynotryjfosforanu (ATP — *Adenosine triphosphate*) i w konsekwencji stymulacji zakończeń aferentnych posiadających na swej powierzchni receptory purynergiczne P2X3. Rozciąganie mechaniczne pęcherza aktywuje włókna nerwowe wykazujące pozytywną ekspresję TRPV1 bezpośrednio lub za pośrednictwem ATP uwalnianego z urotelium. Wyniki badań przeprowadzonych przez de Groota i wsp. [18] oraz Fowlera [9] wskazują, że u podstaw patogenezy patologicznego odruchu mikcyjnego charakteryzującego się nietrzymaniem moczu z powodu parcia, zmniejszeniem pojemności pęcherza i okresowo refluksem moczowodowym leży proces sensytyzacji kapsaicyno-wrażliwych włókien nerwowych grupy C spowodowany stanami zapalnymi bądź urazem rdzenia kręgowego. Selektynna denerwacja zakończeń czuciowych wywołana przez dopęcherzową podaż kapsaicyny lub resiniferotoksyny zmniejsza stopień nasilenia dolegliwości w przebiegu wielu chorób czynnościowych pęcherza moczowego na skutek znoszenia rdzeniowego, mediowanego włóknami grupy C, odruchu mikcji, w rezultacie prowadząc do zmniejszenia częstości opróżniania pęcherza i zwiększenia pojemności pęcherza

moczowego [19–23]. Skutkiem działania kapsaicyny jest występowanie dolegliwości w trakcie jej dopęcherzowej instylacji, pomimo to neurotoksyna ta jest często wykorzystywana jako narzędzie farmakologiczne w doświadczalnych badaniach nad czynnościowymi zaburzeniami pęcherza moczowego.

LIDOKAINA A CZYNNOŚĆ WŁÓKIEN GRUPY C I AKTYWNOŚĆ PĘCHERZA MOCZOWEGO

Lidokaina jest lekiem przeciwbólowym typu amidowego służącym do miejscowego znieczulania. Mechanizm jej działania polega na odwracalnym zahamowaniu przewodnictwa impulsów we włóknach nerwowych (szczególnie grupy C) poprzez blokowanie pompy sodowo-potasowej i zahamowanie przepuszczalności błony neuronu dla jonów sodu oraz poprzez stabilizację błony komórki nerwowej [24, 25]. Liczne obserwacje kliniczne wykazały, że lidokaina zmniejsza stopień nasilenia fazy pobudzenia aferentnych włókien nerwowych grupy C, prowadząc do złagodzenia dolegliwości odczuwanych przez pacjenta (ból pęcherza, parcia naglące, uczucie pieczenia/palenia w podbrzuszu) w trakcie dopęcherzowej instylacji kapsaicyny, dzięki czemu znalazła zastosowanie w terapii OAB [26–28]. Ponadto zmniejsza ona ryzyko wystąpienia dysrefleksji autonomicznej indukowanej kapsaicyną, szczególnie u pacjentów po urazie rdzenia kręgowego w odcinku szyjnym [29]. Badania, jakie przeprowadzili Dasgupta i wsp. [7] wśród pacjentów z OAB, potwierdziły, że dopęcherzowa podaż lidokainy blokuje przewodnictwo nocyceptywne z pęcherza moczowego, zmniejszając nieprzyjemne doznania podczas instylacji kapsaicyny, zarazem nie wpływając na jej skuteczność. Dodatkowo znalazła zastosowanie w terapii śródmiąższowego zapalenia pęcherza moczowego [30]. Badania doświadczalne na zwierzętach oraz urodynamiczne u ludzi po urazie rdzenia kręgowego oraz ze schorzeniami naczyń mózgowych wykazały, że lidokaina zmniejsza aktywność skurczową i zwiększa pojemność pęcherza moczowego [31–33]. Z kolei Oh i wsp. [34] w doświadczeniu *in vitro* ocenili wpływ anestetyków miejscowych (m.in. lidokainy) na aktywność skurczową mięśniówki ludzkiego pęcherza moczowego. Zaobserwowali ich wpływ hamujący na aktywność skurczową mięśniówki indukowaną chlorkiem potasu, karbacholem bądź stymulacją polem elektrycznym. Ponadto wykazali, że mniejsze dawki lokalnego anestetyku hamują odpowiedź skurczową mięśniówki pęcherza indukowaną impulsami nerwowymi, natomiast większe hamują odpowiedź pochodzenia nie-neurogenego (stymulacja KCl i karbacholem). Powyższe obserwacje wskazują na złożoność mechanizmów działania środków znieczulenia miejscowego na czynność mięśniówki pęcherza moczowego. Z kolei molekularne mechanizmy tłumaczące brak pobudzenia zakończeń nerwowych grupy C po ekspozycji na lidokainę nadal pozostają niejasne. Dotychczas uważano, że lidokaina wpływa na funkcję

komórek nerwowych poprzez zmianę przepuszczalności kanałów jonowych dla sodu i wapnia. Hipoteza zaproponowana przez Crafta i wsp. [35] mówi, że proces pobudzenia komórki zależy głównie od napływu jonów Na^+ , podczas gdy napływ jonów Ca^{2+} przeważa w zjawisku desensytyzacji. Hipotezę tę potwierdzają badania przeprowadzone na zwierzętach. Otóż Craft i wsp. [36] obserwowali, że niespecyficzny broker kanałów jonowych (czerwień rutenowa — *Ruthenium red*) zatrzymuje napływ jonów Ca^{2+} i Na^+ do komórki nerwowej, jednocześnie zapobiegając jej pobudzeniu i desensytyzacji. Z kolei Catteralla i wsp. [37] wykazali, że blokery kanałów sodowych (lidokaina, tetrakaina) jedynie zapobiegają depolaryzacji komórek nerwowych. Natomiast badania eksperymentalne Lefflera i wsp. [28] wykonane na myszach i szczurach *in vitro* oceniające wpływ lidokainy na czynność włókien czuciowych podważają dotychczasowe tezy tłumaczące brak fazy pobudzenia po podaniu lidokainy. Autorzy ci wykazali, że lidokaina aktywuje zakończenia aferentne grupy C za pośrednictwem receptorów waniloidowych TRPV1, a w mniejszym stopniu receptorów ankyrynowych TRPA1 oraz indukuje uwalnianie peptydu CGRP z izolowanej skóry i zakończeń nerwowych. Fakty te częściowo tłumaczą przyczynę bólu odczuwanego przez pacjentów podczas podaży lidokainy. Ponadto zaobserwowali „głębką” desensytyzację włókien grupy C po przedłużonej ekspozycji tych włókien na lidokainę, a w przypadku powtarzalnych ekspozycji dochodziło do rozwoju tachyfilaksji, czyli zjawiska utraty wrażliwości receptorów i/lub komórki na czynnik aktywujący. Aktualne doniesienia wskazują również na udział aferentnych włókien nerwowych grupy C wykazujących dodatnią ekspresję receptorów ankyrynowych TRPA1 w regulacji procesu mikcji. Badania Du i wsp. [38] wykazały, iż podaż agonisty receptorów TRPA1 prowadzi do rozwoju nadaktywności pęcherza moczowego.

Większość stosowanych leków w terapii czynnościowych schorzeń pęcherza moczowego ma działanie obwodowe. Ich działanie polega głównie na redukcji kurczliwości mięśnia wypieracza pęcherza moczowego bądź oddziaływaniu na unerwienie aferentne. Aktualnie leki antycholinergiczne działające na łuk eferentny stanowią standardowe leczenie pierwszego rzutu, mimo to ich zastosowanie jest ograniczone z uwagi na występowanie szeregu działań niepożądanych (m.in. suchości w jamie ustnej, zaburzeń widzenia, zaparc, senności, upośledzenia funkcji poznawczych). Alternatywnym kierunkiem leczenia farmakologicznego jest próba wyeliminowania nadaktywności, oddziałując na aferentne drogi nerwowe odruchów z dolnych dróg moczowych, jednocześnie nie wpływając na prawidłowy przebieg cyklu mikcyjnego, zatem nie hamując kurczliwości pęcherza moczowego. Jedną z opcji jest modulowanie farmakologiczne aktywności czuciowych mechanizmów regulujących funkcjonowanie pęcherza moczowego za pośrednictwem receptorów waniloidowych TRPV1 i ankyrynowych TRPA1.

Dotychczasowe wyniki badań wykazały, że dopęcherzowa podaż kapsaicyny, jak również lidokainy zmniejsza stopień nadreaktywności mięśnia wypieracza

w przebiegu przewlekłego nadaktywnego pęcherza moczowego, przyczyniając się do częściowej poprawy parametrów cystometrycznych procesu mikcji. Obserwacje te potwierdzają obecność kapsaicyno-wrażliwych i kapsaicyno-opornych aferentnych włókien nerwowych grupy C [39]. Wpływy modulacji aktywności włókien grupy C przez kapsaicynę i lidokainę u osobników zdrowych oraz z przewlekłym pęcherzem nadaktywnym na prawidłowy przebieg procesu mikcji są dowodem, że ta grupa włókien nerwowych jest istotna w regulacji procesu mikcji w warunkach fizjologicznych oraz w przebiegu OAB [40]. Również wzrost stopnia nasilenia stanu zapalnego, aktywności komórek zapalnych i mastocytów w doświadczalnym modelu OAB indukowanym cyklofosfamidem wskazuje na udział włókien typu C w patogenezie zapalenia neurogennego i rozwoju nadaktywności pęcherza moczowego [41].

Zatem dopęcherzowa terapia przy użyciu kapsaicyny i lidokainy stanowi jedną z alternatywnych opcji leczniczych w grupie wybranych pacjentów z czynnościowymi schorzeniami pęcherza moczowego (w szczególności OAB), obok terapii standardowej lekami antycholinergicznymi bądź terapii nowszej generacji przy użyciu toksyny botulinowej.

KAJETAN JUSZCZAK^{1,2}, PIOTR J. THOR¹

CAPSAICIN AND LIDOCAINE USAGE IN FUNCTIONAL DISORDERS OF URINARY BLADDER

Streszczenie

Większość stosowanych leków w terapii czynnościowych schorzeń pęcherza moczowego ma działanie obwodowe. Ich działanie polega głównie na redukcji kurczliwości mięśnia wypieracza pęcherza moczowego bądź oddziaływaniu na unerwienie aferentne. Leki antycholinergiczne są lekami pierwszego rzutu. Alternatywnym kierunkiem leczenia farmakologicznego jest wyeliminowanie nadaktywności oddziałując na aferentne unerwienie pęcherza, jednocześnie nie hamując jego kurczliwości. Jedną z opcji jest modulowanie farmakologiczne aktywności czuciowych mechanizmów regulujących funkcjonowanie pęcherza moczowego za pośrednictwem receptorów waniloidowych TRPV1 i ankyrynowych TRPA1.

Terapia dopęcherzowa przy użyciu kapsaicyny bądź lidokainy tylko częściowo zmniejsza dolegliwości pęcherzowe. Ponadto kliniczne zastosowanie lidokainy w terapii nadaktywnego pęcherza moczowego (OAB — *Overactive bladder*) sprowadza się do instylacji dopęcherzowej bezpośrednio przed podażą kapsaicyny w celu zmniejszenia dolegliwości pęcherzowych związanych ze wstępną fazą sensytyzacji włókien grupy C.

W niniejszej pracy przedstawiono aktualny stan wiedzy dotyczącej zastosowania kapsaicyny i lidokainy w zaburzeniach czynnościowych pęcherza moczowego, jak również omówiono wpływ tych substancji na czynność aferentnych włókien nerwowych grupy C oraz na aktywność pęcherza moczowego.

Na podstawie dotychczasowych badań dopęcherzowa terapia przy użyciu kapsaicyny i lidokainy stanowi jedną z alternatywnych opcji leczniczych w wybranej grupie pacjentów z czynnościowymi schorzeniami pęcherza moczowego (w szczególności OAB), obok standardowej terapii lekami antycholinergicznymi bądź terapii nowszej generacji przy użyciu toksyny botulinowej.

PIŚMIENNICTWO

1. Vizzard M.A., Boyle M.M.: Increased expression of growth-associated protein (GAP-43) in lower urinary tract pathways following cyclophosphamide (CYP)-induced cystitis. *Brain Res.* 1999, 844: 174–187. — 2. Sengupta J.N., Gebhart G.F.: Mechanosensitive properties of pelvic nerve afferent fibres innervating the urinary bladder of the rats. *J Neurophysiol.* 1994, 72: 2420–2430. — 3. Szallasi A., Blumberg P.M.: Vanilloid (capsaicin) receptors and mechanisms. *Pharmacol Rev.* 1999, 51: 159–212. — 4. Christensen M., Keith I., Rhodes P., Graziano F., Madsen P.O., Bruskewitz R., Saban R.: A guinea pig model for study of mast cells function: Histamine release and smooth muscle contraction. *J Urol.* 1990, 144: 1293–1300. — 5. Hu V.Y., Malley S., Dattilio A., Folsom J.B., Zvara P., Vizzard M.A.: COX-2 and prostanoid expression in micturition pathways after cyclophosphamide-induced cystitis in the rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2003, 284: R574–R585. — 6. Chancellor M.B., De Groat W.C.: Intravesical capsaicin and resiniferatoxin therapy: spicing up the ways that we treat the overactive bladder. *J Urol.* 1999, 162: 3. — 7. Dasgupta P., Fowler C.J., Stephen R.L.: Electromotive drug administration of lidocaine to anesthetize the bladder before intravesical capsaicin. *J Urol.* 1998, 159: 1857–1861. — 8. Maggi C.A., Barbanti G., Santicioli P., Beneforti P., Misuri D., Meli A., Turini D.: Cystometric evidence that capsaicin-sensitive nerves modulate the afferent branch of micturition reflex in humans. *J Urol.* 1989, 142: 150. — 9. Fowler C.J., Jewkes D., McDonald W.I., Lynn B., de Groat W.C.: Intravesical capsaicin for neurogenic bladder dysfunction (letter). *Lancet.* 1992, 339: 1239. — 10. Andersson K.E.: Pharmacology of lower urinary tract smooth muscles and penile erectile tissues. *Pharmacol Rev.* 1993, 45(3): 253–308.
11. Andersson K.E.: New pharmacological targets for the treatment of the overactive bladder: An update. *Urol.* 2004, 63: 32–41. — 12. Radziszewski P., Borkowski A.: Intravesical resiniferatoxin for the treatment of overactive bladder, painful bladder and interstitial cystitis. *Int Urogyn J.* 2001, 12 (Suppl 3): 64. — 13. Maggi C.A., Santicioli P., Meli A.: The effects of topical capsaicin on rat urinary bladder motility in vivo. *Eur J Pharmacol.* 1984, 103: 41–50. — 14. Maggi C.A., Lippe I.T., Giuliani S., Abelli L., Somma V., Geppetti P., Jancsó G., Santicioli P., Meli A.: Topical versus systemic capsaicin desensitization: specific and unspecific effects as indicated by modification or reflex micturition in rats. *Neurosci.* 1989, 31: 745–756. — 15. Quartara L., Maggi C.A.: The tachykinin NK1 receptor: Part II. Distribution and pathophysiological roles. *Neuropept.* 1998, 32: 1–49. — 16. Ferguson D.R., Kennedy I., Burton T.J.: ATP is released from rabbit urinary bladder epithelial cells by hydrostatic pressure changes—a possible sensory mechanism? *J Physiol.* 1997, 505(Pt.2): 503–511. — 17. Birdner L.A., Kanai A.J., de Groat W.C., Kiss S., Nealen M.L., Burke N.E., Dineley K.E., Watkins S., Reynolds I.J., Caterina M.J.: Vanilloid receptor expression suggests a sensory role for urinary bladder epithelial cells. *Proc Natl Acad Sci. USA.* 2001, 98: 13396–13401. — 18. de Groat W.C., Kawatani M., Hisamitsu T., Cheng C.L., Ma C.P., Thor K., Steers W., Ropolo J.R.: Mechanisms underlying the recovery of urinary bladder function following spinal cord injury. *J Auton Nerv Syst.* 1990, (Suppl) 30: 571–577. — 19. Cruz F., Guimaraes M., Silva C., Reis M.: Suppression of bladder hyperreflexia by intravesical resiniferatoxin. *Lancet.* 1997, 350: 640–641. — 20. Cruz F., Guimaraes M., Silva C., Rio M.E., Coimbra A., Reis M.: Desensitization of bladder sensory fibers by intravesical capsaicin has long lasting clinical and urodynamic effects in patients with hyperactive or hypersensitive bladder dysfunction. *J Urol.* 1997, 157: 585–589.
21. de Ridder D., Chandiramani V., Dasgupta P., Van Poppel H., Baert L., Fowler C.J.: Intravesical capsaicin as a treatment for refractory detrusor hyperreflexia: a dual center study with long-term follow-up. *J Urol.* 1997, 158: 2087–2092. — 22. Silva C., Rio M.E., Cruz F.: Desensitization of bladder sensory fibers by intravesical resiniferatoxin, a capsaicin analog: long-term results for the treatment of detrusor hyperreflexia. *Eur Urol.* 2000, 38: 444–452. — 23. DeSeze M., Wiart L., Ferrier J.: Intravesical instillation of capsaicin in urology. A review of the literature. *Eur Urol.* 1999, 36: 267–277. — 24. Catterall W.A.: From ionic currents to molecular mecha-

- nisms: the structure and function of voltage-gated sodium channels. *Neuron*. 2000, 26: 13–25.
- **25.** *Nau C., Wang G.K.*: Interactions of local anesthetics with voltage-gated Na⁺ channels. *J Membr Biol*. 2004, 201: 1–8.
- **26.** *Chandiramani V.A., Peterson T., Duthie G.S., Fowler C.J.*: Urodynamic changes during therapeutic intravesical instillations of capsaicin. *Br J Urol*. 1996, 77: 792.
- **27.** *Fowler C.A., Beck R.O., Gerard S., Betts C.D., Fowler C.G.*: Intravesical capsaicin for treatment of detrusor hyperreflexia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1994, 57: 169.
- **28.** *Leffler A., Fischer M.J., Rehner D., Kienel S., Kistner K., Saper S.K., Gavva N.R., Reeh P.W., Nau C.*: The Vanilloid receptor TRPV1 is activated and sensitized by local anesthetics in rodent sensory neurons. *J Clin Invest*. 2008, 2: 1–14.
- **29.** *Igawa Y., Komiyama I., Nishizawa S., Ogawa A.*: Intravesical capsaicin inhibits autonomic dysreflexia in patients with spinal cord injury. *Neurourol Urodyn*. 1996, 16: 374.
- **30.** *Giannakopoulos X., Champilomatos P.*: Chronic interstitial cystitis. Successful treatment with intravesical lidocaine. *Arch Ital Urol Nefrol Androl*. 1992, 64: 337.
- 31.** *Yakoyama O., Komatsu K., Kodama K., Yotsuyanagi S., Niikura S., Namiki M.*: Diagnostic value of intravesical lidocaine for overactive bladder. *J Urol*. 2000, 164: 340.
- **32.** *Yokoyama O., Ishiura Y., Nakamura Y., Kumini K., Mita E., Namiki M.*: Urodynamic effects of intravesical instillation of lidocaine in patients with overactive detrusor. *J Urol*. 1997, 157: 1826.
- **33.** *Oh S.J., Kim S.J., Park E.C., Chung H.K., Kim K.W., Choi H.*: Effects of local anesthetics on the contractility of rat bladder. *J Urol*. 2001, 165: 2044–2050.
- **34.** *Oh S.J., Paick S.H., Lim D.J., Lee E., Lee S.E.*: Effects of local anesthetics on human bladder contractility. *Neurourol Urodyn*. 2005, 24(3): 288–294.
- **35.** *Crafta R.M., Porreca F.*: Tetracaine attenuates irritancy without attenuating desensitization produced by intravesical resiniferatoxin in the rats. *Pain*. 1994, 57: 351.
- **36.** *Crafta R.M., Carlisi V.J., Matnia A., Herman R.M., Porreca F.*: Behavioral characterisation of the excitatory and desensitizing effects of intravesical capsaicin and resiniferatoxin in the rat. *Pain*. 1993, 55: 205.
- **37.** *Catterall W., Mackie K.*: Local anesthetics. [W:] *Limdeird L.E., Milinoff P.B., Ruddon R.W., Galman A.G.* (eds.): *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. Edited by Hardman J.G., New York: McGraw-Hill, 1996: 331–347.
- **38.** *Du S., Araki I., Yoshiyama M., Nomura T., Takeda M.*: Transient Receptor Potential Channel A1 involved in sensory transduction of rat urinary bladder through C-fiber pathway. *Urology*. 2007, 70: 826–831.
- **39.** *Juszczak K., Ziomber A., Wyczolkowski M., Thor P.J.*: Urodynamics effects of bladder C-fiber afferent activity modulation in chronic model of overactive bladder in rats. *J Physiol Pharmacol*. 2009, 60(4): 85–91.
- **40.** *Juszczak K., Wyczolkowski M., Thor P.J.*: The participation of afferent C fibers in micturition reflex regulation. *Adv Clin Exp Med*. 2010, 19(1): 13–19.
- 41.** *Juszczak K., Gil K., Wyczolkowski M., Thor P.J.*: Functional, histological structure and mastocytes alterations in rat urinary bladders following acute and chronic cyclophosphamide treatment. *J Physiol Pharmacol*. 2010, 61(4): 477–482.

¹ Katedra Patofizjologii

Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum

² Oddział Urologii

Szpital Specjalistyczny im. Ludwika Rydygiera
w Krakowie

Adres do korespondencji:

dr n. med. Kajetan Juszczak

Katedra Patofizjologii

Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum

ul. Czysa 18, 31-121 Kraków

tel.: 12 633 39 47, fax: 12 632 90 56

e-mail: kajus13@poczta.onet.pl